

El valor de proteínas de fase aguda y la prueba *LightCycler® SeptiFast* en el diagnóstico de infecciones bacterianas y virales en niños

The value of acute phase reactants and LightCycler® SeptiFast test in the diagnosis of bacterial and viral infections in pediatric patients

Prof. Asist. Dra. Gulcin Bozlu^a, Dr. Huseyin Tanriverdi^a, Prof. Dra. Gonul Aslan^b y Prof. Dr. Necdet Kuyucu^{a,c}

RESUMEN

Introducción. Evaluamos el nivel de reactantes de fase aguda y la prueba *LightCycler® SeptiFast* para diferenciar infecciones bacterianas vs. virales.

Métodos. Estudio prospectivo en niños febriles. Se analizaron recuento de leucocitos, proteína C-reactiva y procalcitonina en días 1, 3 y 7 de hospitalización. El día 1 se realizaron hemocultivo y radiografía de tórax. Se evaluaron dos grupos de niños que presentaron infecciones bacterianas o virales.

Resultados. Se incluyeron 94 niños febriles. La temperatura media de la fiebre fue significativamente más alta en niños con infecciones bacterianas que con infecciones virales ($p < 0,001$). En 34 (72,3%) niños con infecciones bacterianas, el hemocultivo fue negativo. De ellos, 12 (35,2%) presentaron prueba *SeptiFast* positiva. No hubo resultados positivos en hemocultivos de niños con infecciones virales y todos tuvieron resultado negativo para la prueba *SeptiFast*. La media de proteína C-reactiva el primer día de hospitalización fue significativamente más alta en el grupo con infecciones bacterianas ($p < 0,001$) y en los días 3 y 7 junto con la procalcitonina fueron significativamente más altas en niños con infecciones bacterianas ($p < 0,001$). La sensibilidad y especificidad de los leucocitos, la proteína C-reactiva y la procalcitonina fueron 63,8%, 44,7%, 74,5% y 78,7%, 68,1% y 100%, respectivamente. Las áreas bajo la curva de los leucocitos, la proteína C-reactiva y la procalcitonina fueron 0,519, 0,764 y 0,835, respectivamente.

Conclusiones. Los reactantes de fase aguda, en especial procalcitonina, y la prueba *LightCycler® SeptiFast* podrían ayudar a diferenciar infecciones bacterianas de virales.

Palabras clave: infección, diagnóstico, *SeptiFast*, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.35>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.35>

Cómo citar: Bozlu G, Tanriverdi H, Aslan G, et al. El valor de las proteínas de la fase aguda y la prueba *LightCycler® SeptiFast* en el diagnóstico de las infecciones bacterianas y virales en los pacientes pediátricos *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):35-41.

- a. Departamento de Pediatría.
 - b. Departamento de Microbiología Médica.
 - c. División de Infectología Pediátrica.
- Facultad de Medicina de Mersin Üniversitesi, Mersin, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Gulcin Bozlu:
gulnebi@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-2-2017
Aceptado: 14-8-2017

INTRODUCCIÓN

La fiebre es una de las causas más frecuentes de consulta pediátrica.¹ Es difícil diferenciar entre los casos graves de infección bacteriana o viral, incluso para los médicos más experimentados. Las infecciones bacterianas son frecuentes durante la niñez y causan morbimortalidad significativa. Debido a la falta de síntomas clínicos específicos, pueden confundirse con infecciones virales y enfermedades no infecciosas. No se dispone de un indicador de laboratorio único con una alta sensibilidad y especificidad y cuyo costo sea bajo, para distinguir entre las infecciones bacterianas y virales en la etapa inicial.²

En la actualidad, el hemocultivo es el método de referencia para el diagnóstico de infecciones bacterianas. Sin embargo, el hemocultivo tiene desventajas, entre otras, que no es rápido y la sensibilidad diagnóstica es baja.^{3,4} También se requiere tiempo para obtener los resultados del cultivo. Además, el diagnóstico temprano y el tratamiento eficaz pueden salvar vidas en los casos de infección bacteriana. Por otro lado, el uso innecesario de antibióticos cuando se sospecha una infección bacteriana grave puede prolongar la duración de la hospitalización, incrementar la resistencia bacteriana en la comunidad y aumentar el gasto incurrido por las familias y la sociedad en una enfermedad sencilla. Por lo tanto,

se están buscando marcadores nuevos para identificar los agentes infecciosos.

En la práctica diaria, se utilizan ampliamente las proteínas de la fase aguda para distinguir entre las infecciones bacterianas y las virales.⁵ Por otro lado, no existe un valor de corte para establecer la diferencia entre ambas afecciones. Los marcadores de fase aguda más frecuentemente utilizados en la práctica clínica son el recuento de leucocitos, el recuento absoluto de neutrófilos, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la concentración de proteína C-reactiva y de procalcitonina.⁵⁻⁷ La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) *LightCycler® SeptiFast* MGRADE ayuda a detectar microorganismos patógenos en 6 horas, brindando un diagnóstico rápido y temprano de bacteriemia.⁸ Se realizó este estudio para investigar el valor de las proteínas de la fase aguda y la prueba *LightCycler® SeptiFast* para diferenciar las infecciones bacterianas de las virales.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de Mersin Üniversitesi. Se obtuvo el consentimiento firmado de todos los pacientes o de los individuos responsables para su participación en el estudio. Se inscribió en este estudio prospectivo a los niños de entre 3 meses y 12 años de edad hospitalizados en la División de Infectología Pediátrica, la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y el Departamento de Pediatría del Hospital universitario de Mersin Üniversitesi entre marzo y octubre de 2012. Los criterios de inclusión fueron fiebre > 38 °C al momento de la hospitalización y no haber recibido ningún tratamiento en las dos semanas previas a la hospitalización. Se excluyó a los pacientes con enfermedades crónicas concomitantes (insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunitarias o tumores

malignos) y a los pacientes con fiebre causada por afecciones no infecciosas (por ejemplo, conectivopatía).

Se registraron la fiebre, la frecuencia respiratoria, la frecuencia del pulso y la saturación de oxígeno de todos los pacientes al momento de la hospitalización. El día 1 se realizaron análisis de hemograma completo, proteína C-reactiva y procalcitonina y se obtuvieron muestras para el hemocultivo.

También se realizó una radiografía de tórax a todos los pacientes al momento de la hospitalización. La evaluación radiológica estuvo a cargo de un radiólogo experimentado que desconocía las características clínicas de los pacientes. Los hallazgos radiológicos se categorizaron como consolidación, infiltrado intersticial, infiltrados peribronquiales, derrame pleural, neumonocoles o broncograma aéreo. Estos resultados se clasificaron como indicativos de infección respiratoria bacteriana o viral.

Se realizaron urocultivos y cultivos de exudado faríngeo, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y líquido sinovial, de ser necesarios. Los días 3 y 7 se repitieron los análisis del hemograma completo, proteína C-reactiva y procalcitonina para evaluar la respuesta al tratamiento.

Se obtuvieron muestras de sangre para realizar la prueba *LightCycler® SeptiFast* de todos los pacientes para utilizarlas en caso de diagnóstico incierto entre una infección bacteriana y una viral. Se obtuvieron 2 ml de sangre en un tubo con EDTA, que se conservó a -80 °C para la prueba de PCR *SeptiFast*.⁸

Se obtuvo el ADN de los microorganismos de las muestras de sangre entera de los pacientes con el kit de extracción de ADN (*High Pure PCR Template Preparation Kit*, Roche). Se usó el kit de prueba *LightCycler® SeptiFast* MGRADE según las indicaciones del fabricante para la detección rápida de microorganismos causantes

TABLA 1. Microorganismos patógenos detectables con la prueba *SeptiFast*⁸

Gramnegativos	Grampositivos	Hongos
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)</i>	CNS (Coagulase negative <i>Staphylococci</i> ,	<i>Candida tropicalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i>)	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Enterobacter (cloacae/aerogenes)</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Streptococcus spp.</i> (<i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. mitis</i>)	<i>Candida glabrata</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		

de bacteriemia (Tabla 1).⁸ La prueba *LightCycler® SeptiFast* es una prueba diagnóstica comercial que utiliza PCR múltiple en tiempo real. Las sondas diagnósticas para PCR se dirigen a las secuencias de transcripción interna situadas entre el ARN ribosómico bacteriano 16S y 23S y entre el ARN ribosómico fúngico 18S y 5.8S.⁸

Se dividió a los pacientes en dos grupos: infecciones bacterianas e infecciones virales. Se incluyó a los pacientes en el grupo con infecciones bacterianas según los siguientes criterios: pacientes con fiebre ≥ 39 °C, leucocitos $\geq 15 \times 10^6/\mu\text{L}$ y predominio de neutrófilos en el frotis de sangre periférica, proteína C-reactiva elevada (> 5 mg/L), signos indicativos de infección bacteriana de las vías respiratorias bajas en la radiografía de tórax (por ejemplo, derrame pleural, consolidación, compromiso lobular), hemocultivos positivos, resultados positivos en los otros cultivos, prueba de PCR SeptiFast positiva y deterioro del estado general (petequias, confusión y circulación deficiente). Se incluyó a los pacientes en el grupo con infecciones virales según los siguientes criterios: fiebre < 39 °C, leucocitos $< 15 \times 10^6/\mu\text{L}$ y predominio de linfocitos en el frotis de sangre periférica, proteína C-reactiva no elevada, radiografía de tórax normal o presencia de

síntomas indicativos de infección viral de las vías respiratorias bajas (infiltrado intersticial e infiltrados peribronquiales), hemocultivos negativos, resultados negativos en los otros cultivos, prueba de PCR SeptiFast negativa y buen estado general.

Se realizó la prueba de PCR SeptiFast para distinguir entre los 50 pacientes que no pudieron diferenciarse según los criterios antes mencionados. Se obtuvieron muestras de 2 ml de sangre entera (tubo con EDTA) de los pacientes.⁸

Análisis estadístico

Se calculó que la cantidad de pacientes en cada grupo fuera 47, con un error estimado del 13% y un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los parámetros con distribución normal fueron analizados con la prueba de Shapiro-Wilk en los grupos de infección bacteriana e infección viral. Todas las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar. Se utilizaron la prueba *t* de Student, la prueba U de Mann-Whitney y la curva de rendimiento diagnóstico (ROC) para el análisis estadístico. Se calculó el área bajo la curva del parámetro. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo en términos estadísticos.

TABLA 2. Características de los pacientes (N: 94)

	Grupo con infecciones bacterianas (n= 47)	Grupo con infecciones virales (n= 47)	p
Femenino/masculino	28 (59,6%)/19 (40,4%)	33 (70,2%)/14 (29,8%)	>0,05
Edad (meses) (intervalo)	49,87 \pm 44,13 (3-144)	45,43 \pm 36,28 (3-144)	>0,05
Fiebre (intervalo)	39,11 °C (39-39,4)	38,8 °C (38,4-38,9)	<0,001
Frecuencia respiratoria	30 (24-38)	28 (24-38)	>0,05
Saturación de oxígeno (%)	97(94-99)	97(95-98)	>0,05
Leucocitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$) Día 1/3/7	13,2/10/10,3	12,6/9,1/9,9	>0,05
Proteína C-reactiva (mg/L) Día 1/3/7	75/41,1/6,3	14,9/6,1/2,5	<0,001
Procalcitonina (ng/ml)Día 1/3/7	2,4/0,6/0,1	0,2/0,1/0,1	<0,001
RAN	10 418 \pm 13 542	6954 \pm 4466	<0,001

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

TABLA 3. Diagnóstico de los pacientes (N: 94)

	Grupo con infecciones bacterianas n (%)	Grupo con infecciones virales n (%)
Infección de las vías respiratorias altas	4 (8,5)	16 (34)
Infección de las vías respiratorias bajas	26 (55,3)	27 (57,4)
Meningitis	3 (6,4)	3 (6,4)
Endocarditis	1 (2,1)	-
Artritis séptica	2 (4,3)	-
Sepsis	5 (10,6)	-
Brucelosis	2 (4,3)	-
Linfadenitis	2 (4,3)	1 (2,1)
Otros	2 (4,3)	-

RESULTADOS

En el estudio se incluyó a 94 niños con fiebre. La media de edad de los pacientes era de $47,65 \pm 40,23$ meses. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a edad, sexo, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno ($p > 0,05$) (Tabla 2).

La temperatura promedio de la fiebre fue estadística y significativamente más alta en el grupo con infecciones bacterianas que en el grupo con infecciones virales ($p < 0,001$). Los valores medios de proteína C-reactiva, procalcitonina y recuento absoluto de neutrófilos fueron significativamente más altos en los niños con infecciones bacterianas ($p < 0,001$), pero no se halló una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de leucocitos entre el grupo con infecciones bacterianas y el grupo con infecciones virales ($p > 0,05$) (Tabla 2). En la Tabla 3 se describe la distribución de los pacientes en los grupos con infecciones bacterianas y virales.

En el grupo con infecciones bacterianas, 13 pacientes tuvieron un hemocultivo positivo. Entre los 34 pacientes con hemocultivo negativo, 12 tuvieron un resultado positivo en la prueba SeptiFast. Se detectó estafilococo coagulasa negativo (ECoN) en 3 pacientes, *Enterococcus cloacae* en 2, *Pseudomonas aeruginosa* en 1, *Staphylococcus aureus* en 1, *Acinetobacter baumannii* en 1, *Klebsiella Pneumoniae* y *Enterococcus cloacae* en 2, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* en 1. Ningún hemocultivo fue positivo entre los pacientes del grupo con infecciones virales. De ellos, 16 tenían fiebre alta y una concentración elevada de proteína C-reactiva y leucocitos, por lo que se les realizó la prueba de PCR SeptiFast. Se detectó ECoN en 1 paciente, que se consideró una bacteria contaminante.

En la Tabla 4 se presentan la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo -VPP- y el valor predictivo negativo -VPN- correspondientes a leucocitos, proteína C-reactiva y procalcitonina.

Los puntos de corte adecuados determinados por la suma máxima de sensibilidad y especificidad de los leucocitos, la proteína C-reactiva y la procalcitonina fueron $9,95 \times 10/\mu\text{l}$, 22 mg/l y 1,07 ng/ml, respectivamente. Según el área bajo la curva ROC, los valores de proteína C-reactiva y procalcitonina para diferenciar entre una infección bacteriana y una viral fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$). Se observó una correlación entre la proteína C-reactiva y la procalcitonina (Tabla 5).

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar los parámetros importantes y así diferenciar entre una infección bacteriana y una viral, y se observó que cada 1 ng/ml de aumento en la procalcitonina, aumentaba 6,6 veces el riesgo de que fuera una infección bacteriana.

DISCUSIÓN

Actualmente, el diagnóstico temprano de las infecciones sigue siendo un desafío importante para los médicos. Las bacterias y los virus son responsables de la mayoría de las infecciones. Dado que los síntomas son los mismos, es difícil determinar si los pacientes tienen una infección bacteriana o viral. Al contrario de las infecciones de etiología viral, las bacterianas pueden ser potencialmente mortales si no se las trata. La distinción entre estas dos afecciones requiere diferentes enfoques; sin embargo, los síntomas de los pacientes eran similares en ambos grupos.

El objetivo principal del diagnóstico de laboratorio de las enfermedades infecciosas es la proliferación de microorganismos causales en el

Tabla 5. Análisis de correlación de leucocitos, proteína C-reactiva y procalcitonina

Parámetros	Coefficiente de correlación(r)	P
Proteína C-reactiva-Procalcitonina	0,547	<0,001
Proteína C-reactiva-Leucocitos	0,118	0,258
Procalcitonina-Leucocitos	0,179	0,084

Tabla 4. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN correspondientes a leucocitos, proteína C-reactiva y procalcitonina

Variable	ABC	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
Leucocitos ($> 9,95 \times 10/\mu\text{l}$)	0,519	63,8	44,7	53,6	55,3
Proteína C-reactiva ($> 22 \text{ mg/l}$)	0,764	74,5	78,7	77,8	75,5
Procalcitonina ($> 1,07 \text{ ng/ml}$)	0,835	68,1	100	100	75,8

ABC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

cultivo.^{3,9} Sin embargo, se sabe que las técnicas de cultivo tal vez no sean suficiente en algunos casos, como el período prolongado para la proliferación de ciertas bacterias, los costosos procedimientos de histocultivo para detectar virus, los cultivos negativos de ciertos microorganismos, la obtención de muestras para cultivo después de comenzar la administración de antibióticos o el envío al laboratorio en condiciones inadecuadas. El diagnóstico se dificulta por la falta de una sensibilidad y especificidad altas de otros marcadores de laboratorio.² No obstante, la demora en el tratamiento podría ser causa de morbilidad en los pacientes con infecciones bacterianas. Asimismo, puede surgir resistencia bacteriana en relación con el uso de antibióticos innecesarios en los pacientes con infecciones virales. Por lo tanto, se están buscando marcadores nuevos para identificar los agentes infecciosos.

En el grupo con infecciones bacterianas, 13 pacientes tuvieron un hemocultivo positivo. Entre los pacientes con hemocultivo negativo, 12 tuvieron un resultado positivo en la prueba SeptiFast. Esta es una prueba comercial para la detección de bacterias y hongos directamente en la sangre.⁸ La prueba puede realizarse en menos de 6 horas e identifica los 25 microorganismos patógenos más importantes causantes de infecciones del torrente sanguíneo. Más recientemente, se realizaron varios estudios para establecer la viabilidad diagnóstica y la utilidad clínica potencial de la prueba *SeptiFast*.^{10,11} Por otro lado, pocos estudios evaluaron esta prueba en la práctica clínica cotidiana para conocer el impacto sobre el tratamiento.

En la actualidad, existen muchos marcadores para diferenciar entre las infecciones bacterianas y virales, pero los más frecuentes son el recuento de leucocitos, el recuento absoluto de neutrófilos, la VSG, la proteína C-reactiva y la procalcitonina.⁵⁻⁷ Se ha informado que la proporción de pacientes con aumento de los leucocitos ($> 15 \times 10^3/\mu\text{L}$) era similar en los pacientes con neumonía bacteriana y viral.¹² Moulin y col. determinaron que la sensibilidad era del 65,1% y la especificidad era del 79,3% respecto del recuento de leucocitos ($> 15 \times 10^3/\mu\text{L}$) para diferenciar entre la neumonía bacteriana y la viral.¹³ En el estudio actual, se determinó una sensibilidad del 63,8% y una especificidad del 44,7% para el recuento de leucocitos. En comparación con lo observado en la bibliografía, los niveles relativamente inferiores de sensibilidad y especificidad en nuestro

estudio podrían deberse a infecciones bacterianas diferentes a las observadas en otros estudios. Según nuestros datos, el recuento de linfocitos no sirvió para diferenciar entre las infecciones bacterianas y virales.

En nuestro estudio, se determinó una sensibilidad del 74,5% y una especificidad del 78,7% en relación con la proteína C-reactiva. La concentración de proteína C-reactiva aumenta en muchos pacientes con daño tisular, como en las afecciones agudas, las enfermedades reumáticas, los tumores malignos y el infarto agudo de miocardio.¹⁴ En general, se detecta una concentración elevada de proteína C-reactiva en las infecciones bacterianas agudas invasivas y una concentración más baja en las infecciones virales.¹⁵ Puede detectarse su elevación en los adenovirus, los citomegalovirus, la influenza, las paperas, el sarampión y otras infecciones virales. Además, una concentración baja de proteína C-reactiva no descarta la posibilidad de una infección bacteriana. La concentración de proteína C-reactiva puede ser negativa en las primeras 12 horas después del inicio de la enfermedad. Sin embargo, deben usarse mediciones seriadas de la proteína C-reactiva si se sospecha una infección bacteriana.¹⁶ Tayyil y col., informaron que la sensibilidad y la especificidad eran del 75% y el 68,7%, respectivamente, para detectar una infección bacteriana con la proteína C-reactiva ($> 50 \text{ mg/L}$).¹⁷ Ip y col., notificaron que la sensibilidad y la especificidad de la proteína C-reactiva ($> 10 \text{ mg/L}$) eran del 95% y el 55%, respectivamente.¹⁸ Yo y col. hallaron una sensibilidad del 74% y una especificidad del 76% de la proteína C-reactiva ($> 9,83 \text{ mg/L}$) para detectar infecciones bacterianas graves.¹⁹ Como se ha demostrado en los estudios, la sensibilidad y la especificidad de distintos valores varían, y se sugiere que es difícil establecer una cantidad definida para diferenciar entre las infecciones bacterianas y las virales.

Una pequeña cantidad de endotoxina bacteriana inyectada estimula la producción de procalcitonina en los sujetos sanos.²⁰ La concentración de procalcitonina aumenta y puede medirse después de 2 a 3 horas, aumenta rápidamente entre las 6 y 8 horas y alcanza su máximo en 12 horas, y luego reduce a su concentración normal dentro de los 2 días. La vida media de la procalcitonina es aproximadamente de 20 a 24 horas. Se considera que la procalcitonina aumenta antes que la proteína C-reactiva y es un indicador más útil para identificar una infección de manera temprana.²⁰

Fernández López y col., informaron que las concentraciones de procalcitonina y proteína C-reactiva eran estadística y significativamente diferentes entre los grupos de infecciones bacterianas e infecciones virales.²¹ Gendrel y col., demostraron que la procalcitonina y la proteína C-reactiva estaban significativamente más elevadas en la meningitis bacteriana. En nuestro estudio, la sensibilidad y la especificidad de la procalcitonina fueron del 68,1% y del 100%, respectivamente.²²

Se ha informado que la concentración sérica de procalcitonina, proteína C-reactiva y leucocitos eran significativamente más altas en el grupo de pacientes con meningitis bacteriana que en el grupo con infecciones virales, y siguieron significativamente elevadas al tercer día de tratamiento.²³ También se informó que las concentraciones séricas de procalcitonina, proteína C-reactiva y leucocitos se redujeron significativamente después de 72 horas de tratamiento en el grupo con meningitis bacteriana. De manera similar a lo observado en estudios previos, se estableció que las concentraciones de procalcitonina y proteína C-reactiva se redujeron estadística y significativamente entre el primer y el séptimo día de tratamiento en el grupo con infecciones bacterianas y en el grupo con infecciones virales. En otros estudios se ha informado que existe una correlación significativa entre la procalcitonina y la proteína C-reactiva cuando se usan para el manejo de los pacientes con infección bacteriana. En nuestro estudio, se observó una correlación positiva entre la proteína C-reactiva y la procalcitonina.

Las siguientes fueron las limitaciones de este estudio: una pequeña cantidad de pacientes, el hecho de que no fue posible respaldar los datos mediante PCR para demostrar la etiología viral y la falta de comparación de la procalcitonina con diversas citocinas para diferenciar las infecciones bacterianas y supervisar la respuesta al tratamiento antibiótico. En el estudio actual, no se realizó la prueba de PCR SeptiFast en todos los pacientes. En cambio, se hizo la prueba solamente en 50 pacientes en los que no fue posible establecer la diferencia según los criterios. Las siguientes fueron las fortalezas de nuestro estudio: se combinaron la procalcitonina, la proteína C-reactiva y los leucocitos y se determinó el nivel de corte para diferenciar entre las infecciones bacterianas y las virales. La realización de la prueba *LightCycler® SeptiFast* también garantizaría el cambio oportuno al antibiótico correspondiente y evitaría el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro.

CONCLUSIONES

Se estableció que las proteínas de la fase aguda, en especial la procalcitonina, y la prueba *LightCycler® SeptiFast* podrían ayudar a diferenciar las infecciones bacterianas de las virales. También se observó que la procalcitonina es un marcador diagnóstico y pronóstico importante para distinguir la etiología viral de la bacteriana en los niños con infecciones y para supervisar la respuesta al tratamiento antibiótico. A fin de reducir los costos, puede determinarse la procalcitonina sola en lugar de estudiar múltiples parámetros bioquímicos. Sin embargo, es necesario que se realicen estudios adicionales para distinguir entre las infecciones bacterianas y las virales. ■

REFERENCIAS

1. Kee PP, Chinnappan M, Nair A, et al. Diagnostic yield of timing blood culture collection relative to fever. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(8):846-50.
2. Huttenen R, Syrjänen J, Vuento R, et al. Current concepts in the diagnosis of blood stream infections. Are novel molecular methods useful in clinical practice? *Int J Infect Dis* 2013;17(11):e934-8.
3. Dien Bard J, McElvania TeKippe E. Diagnosis of bloodstream infections in children. *J Clin Microbiol* 2016;54(6):1418-24.
4. Hossain B, Islam MS, Rahman A, et al. Understanding bacterial isolates in blood culture and approaches used to define bacteria as contaminants: a literature review. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(5 Suppl 1):S45-51.
5. Don M, Valent F, Korppi M, et al. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int* 2009;51(1):91-6.
6. Nosrati A, Ben Tov A, Reif S. Diagnostic markers of serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days old. *Pediatr Int* 2014;56(1):47-52.
7. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):206-7.
8. Lehmann LE, Hunfeld KP, Emrich T, et al. A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med Microbiol Immunol* 2008;197(3):313-24.
9. Fields E, Chard J, Murphy MS, et al. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2013;346:f2866.
10. Chang SS, Hsieh WH, Liu TS, et al. Multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis – a systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(5):e62323.
11. Dark P, Blackwood B, Gates S, et al. Accuracy of *LightCycler SeptiFast* for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015;41(1):21-33.
12. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57(5):438-41.
13. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, et al. Procalcitonin in

- children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001;84(4):332-6.
14. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111(12):1805-12.
 15. Nabulsi M, Hani A, Karam M. Impact of C-reactive protein test results on evidence-based decision-making in cases of bacterial infection. *BMC Pediatrics* 2012;12:140.
 16. Kono T, Otsuka M, Ito M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999;41(5):496-9.
 17. Tayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, et al. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005;94(2):155-8.
 18. Ip M, Rainer TH, Lee N, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(2):131-6.
 19. Yo CH, Hsieh PS, Lee H, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2012;60(5):591-600.
 20. Nasir IA, Mele HU, Babayo A, et al. Serum procalcitonin assay for investigations and clinical management of neonatal sepsis: a review. *J Pediatr Infect Dis* 2015;10(1):3-11.
 21. Fernández López A, Luaces Cubells C, García García JJ, et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):895-903.
 22. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 2:S178-81.
 23. Alkhali UM, Abd Al-Monem N, Abd El-Azim AA, et al. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis. *J Glob Infect Dis* 2011;3(1):14-8.



Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

EUR J PEDIATR. 2017 Jun;176(6):697-704

Talla adulta luego del crecimiento puberal espontáneo o el tratamiento con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, en niñas con pubertad temprana: meta-análisis (Bertelloni S, et al. *Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis*)

Comentario: Dra. Titania Pasqualini. Hospital Italiano de Buenos Aires.

ARCH DIS CHILD. 2017 Jul 13.

Niños con condiciones que limitan la vida en unidades de cuidados intensivos pediátricos: un estudio de vinculación de datos en una cohorte nacional (Fraser LK, et al. *Children with life-limiting conditions in paediatric intensive care units: a national cohort, data linkage study*)

Comentario: Dr. Jorge Selandari. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Ciudad de Buenos Aires.

N ENGL J MED. 2017 Jul 27;377(4):329-337.

Ventilación en niños prematuros extremos y función respiratoria a los 8 años de edad (Doyle LW, et al. *Ventilation in extremely preterm infants and respiratory function at 8 years*)

Comentario: Dr. Néstor Vain. Sanatorio de la Trinidad. Ciudad de Buenos Aires.

PEDIATRICS. 2017 Aug;140(2). pii:e20163245.

Pérdida del padre y longitud de los telómeros (Mitchell C, et al. *Father loss and child telomere length*)

Comentario: Dr. Sebastián Menazzi. Hospital Carlos G. Durand. Ciudad de Buenos Aires.

JAMA PEDIATR. 2017 Aug 1;171(8):788-797.

Asociación entre uso inicial de cigarrillo electrónico y ulterior consumo de cigarrillo entre adolescentes y adultos jóvenes (Soneji S, et al. *Association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis*)

Comentario: Dra. Paola Morello. Centro de Estudios de Estado y Sociedad (CEDES).